Aus der Universitäts-Frauenklinik Berlin
(Direktor: Geheimrat Bumm).

Das Blutbild

unter

Radium- und Röntgenstrahlen.

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

DER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

AN DER

FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT
ZU BERLIN

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

vorgelegt von

Hildegart Bormann
aus Berlin.

Tag der Promotion: 23. November 1918.

Berlin 1919.
Druck von L. Schumacher, N. 4.

29

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Berlin.

Referent:
Prof. Dr. Bumm.

Sonderabdruck aus dem Archiv für Gynäkologie. Band 111. Heft 1.

Als man etwa um 1900 die Röntgenstrahlen zu therapeutischen Zwecken zu verwenden begann, hielt man zuerst ihre Anwendung für völlig ungefährlich und verfolgte allein ihre lokale Wirkung. Schon bald aber führten Schädigungen der Patienten durch die Bestrahlung zu der Erkenntnis, dass man nicht nur mit einer örtlichen Gefährlichkeit der neuen Strahlen zu rechnen habe, sondern auch mit Nebenwirkungen auf innere Organe und den gesamten Organismus.

Die ersten in der Literatur begegnenden Angaben über diese Nebenwirkungen der Röntgenbestrahlung sind wenig beweisend und zum Teil widersprechend. Französische Aerzte wie Oudin, Barthélémy, Darier berichten von Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Erbrechen, von Verdauungs- und Mensesstörungen, die sich im Anschluss an Hautbestrahlungen bei den Patienten einstellten; andere Beobachter, wie z. B. Freund und Scholtz, haben bei der Behandlung keinerlei Allgemeinwirkung wahrgenommen; Clark, Eijkmar, Despeignes berichten von Besserung, ja von Heilung innerer Tumoren durch Röntgenbestrahlung.

Erst genauere experimentelle Untersuchungen führten zu einer besseren Kenntnis der Wirkungen der Röntgenstrahlen. 1903 erschien die grundlegende Arbeit von Albers-Schönberg (1): Ueber eine bisher unbekannte Wirkung der Röntgenstrahlen auf den Organismus der Tiere, worin er die durch Bestrahlung erzielte Oligo- und Azoospermie an den Hoden von Kaninchen beschrieb. Seldin (22), Scholtz (21), Buschke (3), sowie zahlreiche französische Autoren, z. B. Bergonié, Tribondeau, Villemin u. a., bestätigten diese Entdeckung; Philipp (19), Tilden Brown und Osgood (18) zeigten, dass diese Tatsache auch für den Menschen zutraf. 1905 wies Halberstädter (9) die analoge Schädigung der Ovarien von Kaninchen nach, und auch hier bestätigten zahl-

reiche Untersuchungen die Richtigkeit der Beobachtung und ihr Zutreffen für den Menschen; vgl. Fellner und Neumann (6), Krause und Ziegler (14), Fränkel, Reifferscheidt (20), Faber (4).

Kienböck und Heinecke fanden bei ihren Tierexperimenten so schwere Allgemeinstörungen nach der Bestrahlung, dass die Tiere starben. Es zeigte sich bei der Sektion, dass die im Körperinnern gelegenen blutbildenden Organe durch die Röntgenstrahlen viel stärker angegriffen waren als die Haut; besonders die Milzfollikel waren stark geschwunden, die Schädigung erstreckte sich auch auf das Knochenmark und das ganze lymphatische System; vgl. Heinecke (10), Kienböck (12). Gleichzeitig berichten Senn (23) und auch Krone (15) über Besserungen bei Leukämien durch Milzbestrahlungen und Beseitigung maligner Lymphome durch Lokalbestrahlung. Auf Grund dieser Erfahrungen schritt man zu genaueren Untersuchungen, um eine Einwirkung der Röntgenstrahlen auf das Blut selbst festzustellen.

Nach Grawitz und v. Noorden (8) reagieren insonderheit die Leukozyten; Heinecke findet eine Verarmung des Blutes an weissen Blutkörperchen; Aubertin und Beaujard (2) stellten unmittelbar nach der Bestrahlung eine Leukozytose mit Vermehrung der polynukleären Zellen, bald danach einen merklichen Leukozytenabfall fest. Meyer (16) fand eine Hyperleukozytose nach der Bestrahlung, die nach 8—10 Stunden ihren Höhepunkt erreichte, nach 24 Stunden abgeklungen war. Gazis (7) zeigt, dass sich eine experimentell, z. B. durch Pilokarpin und Tuberkulin erzeugte Hyperleukozytose durch Röntgenstrahlen noch steigern lässt.

Im Gegensatz zu der hohen Empfindlichkeit der Leukozyten konnten Schädigungen des erythrozytären Systems erst bei sehr hohen letalen Dosen nachgewiesen werden. Weder Helber und Linser (11) noch Milchner und Mosse (17) konnten bei den von ihnen angewandten Strahlenmengen eine Veränderung der Erythrozyten feststellen. Heinecke beobachtete bei seinen mit sehr hohen Dosen bestrahlten Versuchstieren ein Sinken des Hämoglobingehaltes und der Erythrozytenzahl, und er schliesst aus der in der Milz dieser Tiere gefundenen starken Pigmentablagerung auf ein Zugrundegehen grosser Erythrozytenmengen. Aubertin und Beaujard machen auf Degenerationserscheinungen wie Anisozytose und auf das Auftreten kernhaltiger Erythrozyten aufmerksam.

Die Untersuchungen der letzten Jahre ziehen bei den Veränderungen des Blutbildes ausser den Röntgenstrahlen auch die Einwirkung des Radiums und anderer radioaktiver Substanzen in Betracht, die im wesentlichen dieselben Wirkungen ausüben. Die Schweizerische Röntgengesellschaft findet nach Bestrahlung einer indifferenten Stelle eine Leukopenie, nach Bestrahlung von lymphoidem Gewebe mit gleicher Dosis eine Leukozytose; sehr bald nach dieser setzt Leukopenie ein, und zwar sind bei der Leukozytose die neutrophilen poly- und mononukleären weissen Blutkörperchen vermehrt, bei der Leukopenie zeigt sich die Abnahme am stärksten bei Lymphozyten und Eosinophilen. Falta (5) berichtet von seinen Untersuchungen zahlreicher mit strahlender Energie behandelten Patienten, bei denen sich eine Leukopenie einstellte, während die von ihm untersuchten Radiumarbeiter eine Eosinophilie aufwiesen. Köhler (13) erwähnt starke Veränderungen des Blutbildes bei Radio- und Röntgenologen im Sinne einer Anämie; er hat darunter einen Exitus an lymphatischer, einen an myeloischer Leukämie beobachtet. Treber (25): Veränderungen des Blutes durch Aktinotherapie, findet als Endergebnis seiner Untersuchungen des Blutbildes an 33 Karzinomkranken bei 24 Patienten ein Steigen, bei 6 das Gleichbleiben, bei 3, sämtlich letal verlaufenden Fällen, ein Sinken des Hämoglobingehaltes, und diesen Veränderungen parallel geht ein Steigen und Sinken der Erythrozytenzahl. Bei 22 Patienten fällt die Leukozytenzahl, bei 6 Patienten ist dieser Abfall sehr stark. Treber will aus dieser Beobachtung den Schluss ableiten, dass der Leukozytensturz um so grösser ist, je grösser die angewandte Strahlenmenge war. — Dr. Da Silva Mello (24): Ueber die Wirkung der strahlenden Energie auf das Blut und die blutbildenden Organe, weist auf die Möglichkeit hin, die angewendete aktinische Energie durch die Grösse der infolge der Bestrahlung entstandenen Leukopenie zu messen. Die Ergebnisse seiner Untersuchungen lassen sich dahin zusammenfassen, dass nach einmaliger Bestrahlung mit grössten Dosen Leukopenie bis zur Aleukozytose eintritt, während bei leichter Verminderung des Hämoglobingehaltes die Erythrozytenzahl annähernd normal bleibt; in den blutbildenden Organen zeigt sich intensive Zerstörung neben Regenerationsvorgängen. Nach häufigen kleinen Dosen tritt bei den Versuchstieren analog dem Bilde einer chronischen Vergiftung sowohl Anämie als auch Leukopenie auf; die blutbildenden Organe hypertrophieren. Kleinste Dosen üben keinen Einfluss auf

die Leukozyten, wohl aber einen merklichen auf die Erythrozyten aus; der Hämoglobingehalt steigt unter Vermehrung der Erythrozyten. Da Silva Mello will aus dieser Beobachtung im Gegensatz zu allen bisher in der Literatur veröffentlichten Untersuchungen eine stärkere Empfindlichkeit des erythrozytären Systems als der weissen Blutelemente der strahlenden Energie gegenüber ableiten.

Aus den neueren Forschungen lässt sich als wesentliches Ergebnis die Tatsache ableiten, dass höhere Dosen die Zusammensetzung des Blutes in stärkerem Masse schädigen. Diese Erkenntnis ist für alle die Fälle von ausserordentlicher Wichtigkeit, in denen Radium- und Röntgenstrahlen in grösserer Menge therapeutisch verwendet werden. Das ist für die Gynäkologie besonders bei der Behandlung der Karzinome der Fall. Langjährige Erfahrungen haben gezeigt, dass grosse Röntgendosen bei gleichzeitiger Bestrahlung mit Radium Karzinome der Vagina und der Zervix zu beseitigen imstande sind. In der Berliner Universitäts-Frauenklinik werden seit längerer Zeit die Karzinomkranken in der Weise behandelt, dass etwa 100 mg Radium für etwa 24 Stunden vor das Karzinom in die Vagina eingelegt werden und gleichzeitig für mehrere Stunden eine Röntgenbestrahlung des Abdomens vorgenommen wird. Bei dieser so intensiven Bestrahlungsbehandlung fiel aber auf, dass zahlreiche Patientinnen das Bild einer mehr oder minder schweren Anämie darboten. Dies veranlasste dazu, systematische Blutuntersuchungen bei einer Anzahl der an Carcinoma portionis oder vaginae leidenden Patientinnen zu machen, die in der genannten Weise bestrahlt wurden, um über die Natur der durch diese starke Bestrahlung hervorgerufenen Blutveränderungen Aufschluss zu erhalten. Die Untersuchungen wurden kurz vor und einen oder mehrere Tage nach jeder Bestrahlung vorgenommen, und zwar wurde der Hämoglobingehalt nach dem Sahlischen Hämoglobinometer gemessen, die roten und weissen Blutkörperchen wurden in der Bürker'schen Kammer gezählt, die Blutausstriche nach Giemsa gefärbt, auf 250 weisse Blutkörperchen ausgezählt und die einzelnen Formen auf 100 umgerechnet. Die Pausen zwischen den einzelnen Bestrahlungen einer Serie betragen etwa 10 Tage, eine Serie umfasst drei Bestrahlungen. Die Patientinnen kamen auch nach Entlassung aus der Behandlung in vielen Fällen noch regelmässig in Abständen von 4—6 Wochen zur Nachuntersuchung. Als Beispiel des Verfahrens führe ich den Fall XXVII, Frau A. F., 49 Jahre (Carcinoma port. operab.), an:

Datum	Hb.	F.-I.	Erythrozyten	Leukozyt.	Neutroph.	Uebergsf.	Mononukl.	Eosinoph.	Lymphoz. (kl.+gr.)	Bemerkungen
13. V.	76	0,76	4 970 000	11 300	61	9	3	4	18 + 5	Rö. + Ra.-Bestrahlung.
15. V.	75	0,75	4 960 000	9 800	68	9	8	3	8 + 4	
21. V.	75	0,76	4 720 000	7 760	64	8	9	3	12 + 4	22. V. zweite Bestrahlg.
25. V.	75	0,77	4 880 000	6 460	67	9	8	3	11 + 2	1. VI. dritte Bestrahlg.
7. VI.	75	0,84	4 300 000	4 280	70	9	7	3	10 + 1	
5. VII.	82	0,94	4 320 000	7 480	68	5	3	4	17 + 3	Trotz Gewichtszunahme u. guten Allgemeinbefindens noch Ca.-Reste (geschädigte Ca.-Zellen) gefunden.
9. VII.	82	0,95	4 310 000	5 780	62	6	4	6	20 + 2	Ra. + Rö.-Bestrahlung.
13. VII.	80	0,93	4 290 000	4 880	64	6	6	6	16 + 2	7. X. vaginal Röntgen, da noch Ca.-Zellen nachweisbar, wenn auch geschädigt.
4. XI.	70	0,95	3 670 000	8 460	68	4	8	4	9 + 7	Mikroskop. Ca., frische, ungeschädigte Zellen.

In dieser Weise wurden im ganzen 26 Fälle untersucht, nach dem Befunde lassen sich 4 Gruppen unterscheiden:

I. Gruppe: Patientinnen, die teils während des Aufenthalts in der Klinik, teils nach der Entlassung verstorben sind:

Fall IV. A. N., 55 Jahre, Ca. colli op.
„ V. H. Sch., 49 Jahre, Ca. port. op.
„ VI. M. Sch., 38 Jahre, Ca. port. op.
„ XVI. H. K., 37 Jahre, Ca. port. op.
„ XVIII. B. L., 46 Jahre, Ca. port. inop.
„ XXV. M. St., 40 Jahre, Ca. port. prog.

II. Gruppe: Patientinnen, die ein Rezidiv des Karzinoms aufweisen:

Fall XI. E. Kl., 40 Jahre, Ca. port. op.
„ XIII. E. P., 49 Jahre, Ca. port. et vag. inop.
„ XIV. E. Sch., 37 Jahre, Ca. cerv. op.
„ XIX. K. Sch., 41 Jahre, Ca. port. et vag. inop.
„ XX. A. G., 46 Jahre, Ca. port. op., entzündliche Adnexveränderungen.
„ XXI. M. E., 42 Jahre, Ca. port. op.
„ XXIII. B. R., 48 Jahre, Ca. port. progr.
„ XXIX. S. K., 46 Jahre, Ca. port. et vag. inop.
„ XXXIV. A. M., 31 Jahre, Ca. vag. et ut. progr. inop.
„ XXXV. J. E., 40 Jahre, Ca. port. inop.
„ XLII. E. B., 46 Jahre, Myoma uteri, Ca. port. op.

III. Gruppe: Grenzfälle:

Fall VII. E. H., 41 Jahre, Ca. port. op.
„ XXVI. E. G., 33 Jahre, Ca. port. et vag. op.
„ XXVII. A. F., 49 Jahre, Ca. port. op.
„ XXXII. H. Sch., 47 Jahre, Ca. port. op.

IV. Gruppe: Patientinnen mit günstigem Befunde:

Fall VIII. P. F., 51 Jahre, Ca. port. op.
„ XV. B. R., 61 Jahre, Ca. vag. inop.
„ XXVIII. M. Kr., 60 Jahre, Ca. vag. inop.
„ XXXIX. B. Rs., 42 Jahre, Ca. port. op.
„ XL. W. W., 54 Jahre, Ca. cerv. op.

Anmerkung: 16 weitere Fälle mussten ausgeschieden werden, da die Beobachtungszeit zu kurz war.

Für die Beurteilung der Blutbilder sind folgende Grundsätze massgebend gewesen:

Ein Sinken des Hämoglobingehaltes, der Erythrozytenzahl, ein Einsetzen einer Leuko- und Lymphopenie ist als Schädigung aufzufassen. Die Einschmemmung von Jugendformen aller Systeme ist ebenfalls als schwere Form einer Beschädigung anzusehen. Ausserdem prägt sich jede Besserung und Verschlechterung des Blutbildes in der Verschiebung der Verhältniszahlen der weissen Blutkörper aus.

Alle diese Veränderungen entstehen sowohl unter dem Einfluss kachektischer Zustände, wie sie z. B. das Karzinom hervorruft, als auch unter der Einwirkung grosser Röntgen- und Radiummengen und bilden sich mit dem Fortfall der schädigenden Ursache zurück. Ein sich dauernd verschlechterndes Blutbild muss demnach als Ausdruck einer dauernd einwirkenden Schädigung angesehen werden. Diese kann also bei den hier vorliegenden Untersuchungen einerseits im Fortschreiten des Karzinoms, andererseits in der Höhe der angewandten strahlenden Energie zu suchen sein.

Nur bei wenigen Patientinnen weist schon vor Eintritt in die Behandlung das Blutbild auf eine Störung im Sinne einer Anämie hin, z. B. Fall XX (Gruppe II):

Datum	Hb.	F.-I.	Erythrozyten	Leukozyt.	Neutroph.	Uebergsf.	Mononukl.	Eosinoph.	Lymphozyt. kl. + gr.
9. IV.	40	0,81	2 460 000	7 700	60	13	7	4	6 + 10

Es besteht Anisozytose und mässige Polychromasie.

Ebenso Fall XVI (Gruppe I):

29. III.	71	0,88	3 610 000	3 680	65	12	11	2	9 + 3

In beiden Fällen sind die unreifen Formen der neutrophilen Leukozyten beträchtlich vermehrt, es finden sich, besonders im

zuerst angeführten Beispiel auch auffallend viele grosse Lymphozyten; ferner ist hier das erythrozytäre System stark in Mitleidenschaft gezogen; kernhaltige rote Blutkörperchen konnten aber nicht nachgewiesen werden.

Im allgemeinen ist das erste Blutbild der hier untersuchten Patientinnen fast noch normal. Selbst in dem Falle XXXIV (Gruppe II), wo ein Ca. vag. et ut. inop. progr. klinisch festgestellt wurde, aber noch keine erheblichen Blutverluste das Allgemeinbefinden ungünstig beeinflussen. Auch das Alter (31 Jahre) der Patientin und ihre günstigen Lebensbedingungen sind dabei von Einfluss.

Datum	Hb.	F.-I.	Erythrozyten	Leukozyt.	Neutroph.	Uebergsf.	Mononukl.	Eosinoph.	Lymphozyt. gr. + kl.
29. V.	80	0,80	4 980 000	13 260	68	7	3	3	3 + 17
						10			

Hämoglobingehalt und Erythrozytenzahl sind unwesentlich herabgesetzt, die Leukozytenzahl ist vermehrt, da die Patientin am Morgen gegessen hatte. Die einzelnen Formen der Weissen sind nahezu in normalem Verhältnis vorhanden, die Erhöhung der Uebergangsformen auf 10pCt. ist nicht hoch zu bewerten, da sie dem Reifestadium nahe sind.

Im folgenden soll nun gezeigt werden, dass die Möglichkeit besteht, die Blutuntersuchungen dazu zu verwerten, um aus der jeweiligen Beschaffenheit des Blutbildes im Verein mit dem klinischen Befunde Besserung oder Fortschreiten des Karzinoms unter Ausschaltung des Einflusses der Bestrahlungstherapie festzustellen. Zur Bestätigung folgen einige Beispiele aus den einzelnen Gruppen.

Aus Gruppe I, Fall VI:

Datum	Hb.	F.-I.	Erythrozyten	Leukozyt.	Neutroph.	Uebergsf. und Mononukl.	Eosinoph.	Lymphoz. kl. + gr.	Bemerkungen
18. III.	85	0,9	4 450 000	11 080	71	15	2	10 + 2	
27. III.	73	0,83	4 250 000	6 860	58	14	4	21 + 3	
7. IV.	70	0,9	3 720 000	4 740	65	16	3	13 + 3	
11. IV.	67	0,81	4 330 000	2 620	66	15	5	12 + 2	Noch fast gleiche Grösse der Roten. Leichte Polychrom.
24. V.	65	0,72	4 350 000	7 400	75	16	3	10 + 2	Anisozytose.
22. VII.	58	0,78	3 750 000	4 880	69	17	4	9 + 1	Deutl. Anisozyt. Leichte Poikilozytose. Etwas Polychrom.

Der Hämoglobingehalt sinkt dauernd unter gleichzeitiger Abnahme der Erythrozyten, deren Zahl trotz eines leisen Anstiegs ihren Anfangswert nie wieder erreicht. Die Leukozyten sinken bis auf den sehr niedrigen Wert von 2620, die späteren höheren Werte erklären sich klinisch durch Temperaturerhöhung. Entscheidend ist das ständige Wachsen der Uebergangsformen, das hauptsächlich die Einkernigen betrifft, und das gleichzeitige Sinken der Lymphozyten trotz des Aussetzens der Strahlenbehandlung. Schon nach 3 Wochen treten Anisozytose, Poikilozytose und Polychromasie in steigendem Masse auf und erweisen eine dauernde Verschlechterung des Allgemeinzustandes, der klinisch durch eine zu starke lokale Einwirkung der Strahlen erklärt wurde. Die Patientin wies eine schwere Schädigung des Darms auf. Da in diesem Falle das Fortbestehen des Karzinoms nicht nachgewiesen werden konnte, so ist der letale Ausgang der Röntgenwirkung zuzuschreiben und gab Veranlassung, die Dosen herabzusetzen.

Ein analoges nahezu ununterbrochenes Sinken der Leukozytenzahl unter gleichzeitiger dauernder Vermehrung der Uebergangsformen und Abnahme der Lymphozyten zeigt Fall IV derselben Gruppe.

Datum	Hb.	F.-I.	Erythrozyten	Leukozyt.	Neutroph.	Uebergsf.	Eosinoph.	Lymphozyt. kl. + gr.
15. III.	80	0,78	5 080 000	5 900	74	11	2	12 + 1
18. III.	65(?)	0,73	4 450 000	5 260	75	12	3	9 + 1
23. III.	88	1,0	4 420 000	5 430	72	17	1	9 + 1
3. IV.	83	0,86	4 830 000	3 760	78	11	2	9
9. IV.	70	0,77	4 510 000	3 300	76	12	3	7 + 2
15. IV.	79	0,9	4 260 000	2 980	71	17	3	6 + 3
16. IV.	82	0,92	4 430 000	3 460	72	11	5	7 + 3
24. IV.	70	0,76	4 560 000	2 620	70	17	3	6 + 3

Hierbei ist besonders die Zunahme der grossen Lymphozyten erwähnenswert. Die Patientin ist am 15. III. aufgenommen und in der üblichen Weise behandelt worden; aber trotzdem nach drei Wochen der schädigende Einfluss der Röntgenstrahlen fortfiel, verschlechterte sich das Blutbild. Der klinische Befund ergibt ein Fortschreiten des Karzinoms, das am 3. V. den Tod herbeiführt. Die übrigen 4 Fälle der gleichen Gruppe zeigen einen analogen Verlauf.

Aus Gruppe II erwähne ich die Fälle XXI, XXIII, XIV und XXXIV.

Fall XXI.

Datum	Hb.	F.-I.	Erythrozyten	Leukozyt.	Neutroph.	Uebergsf.	Eosinoph.	Lymphoz. kl. + gr.	Bemerkungen
9. IV.	85	0,86	4 940 000	11 420	73	10	2	15	Ra. + Rö.
15. IV.	75	0,91	4 120 000	4 240	76	15	4	5	
15. V.	75	0,90	4 130 000	9 620	67	16	4	8 + 3	
30. V.	70	0,79	4 400 000	4 020	62	15	4	17 + 2	
25. VII.	55	0,82	3 320 000	3 420	58	17	3	10 + 12	
27. X.	34	0,52	3 280 000	2 820	68	21	3	5 + 3	Anisozytose.

Auch hier sinkt der Hämoglobingehalt ständig bis auf 34, die Erythrozytenzahl nimmt parallel damit ab, die Leukozytenzahl zeigt einen auffallenden Absturz; die unter der Röntgenbestrahlung eingetretene Lymphopenie gleicht sich nach Aussetzen der Behandlung wieder aus. Das Auftreten zahlreicher grosser Lymphozyten, bis zu 17 Uebergangsformen, lässt im Verein mit dem sich verschlechternden Allgemeinzustand der Patientin eine Schädigung vermuten, die sich klinisch als Karzinomrezidiv erweist. Das letzte Blutbild kennzeichnet den Fall als aussichtslos. Damit stimmt der klinische Befund überein: mikroskopisch wurde ein lokales Rezidiv im Collum uteri und ein ausgedehntes fortschreitendes Karzinom im Parametrium festgestellt.

Sehr ähnlich verläuft die Entwicklung im Fall XXIII, wo ein fortschreitendes Carcinoma portionis auf das rechte Parametrium übergreift.

Datum	Hb.	F.-I.	Erythrozyten	Leukozyt.	Neutroph.	Uebergsf.	Eosinoph.	Lymphoz.	Bemerkungen
11. IV.	84	—	4 300 000	7120	73	6	2	19	
15. IV.	78	—	3 950 000	6860	73	10	4	13	
24. IV.	85	—	4 360 000	5360	77	10	4	9	
26. IV.	84	—	4 570 000	4520	70	16	4	10	
10. V.	80	—	4 160 000	3740	61	22	4	13	Anisozytose, die kleineren Roten dunkler als die grossen.

Das gleiche Bild bei Fall XXXIV, wo auch die Röntgen-Radiumbehandlung das Fortschreiten des Karzinoms nicht hindern konnte.

Datum	Hb.	F.-I.	Erythro-zyten	Leukozyt.	Neutroph.	Uebergsf.	Monomukl.	Eosinoph.	Lymphoz. (kl. + gr.)	Bemerkungen
29. V.	80	0,80	4 980 000	13 260	68	7	3	3	17 + 2	30. V. Ra. + Rö.
3. VI.	75	—	4 860 000	3 340	73	9	7	3	6 + 2	
13. VI.	75	—	4 820 000	4 540	70	6	7	4	11 + 2	15. VI. Ra. + Rö.
27. VI.	65	—	3 420 000	3 220	70	6	9	5	8 + 2	
2. VII.	68	—	4 160 000	3 160	69	7	9	4	9 + 2	28. VI. Ra. + Rö.
6. VIII.	70	—	4 380 000	9 620	67	6	9	2	11 + 6	
12. VIII.	68	—	4 280 000	9 820	62	6	8	0	19 + 5	Klinisches Rezidiv.
21. VIII.	70	—	4 320 000	5 280	66	6	12	1	13 + 3	
27. X.	53	—	3 120 000	4 720	71	7	12	5	3 + 2	8. X. Blutung.

Leichte Anisozytose, Polychromasie ziemlich ausgesprochen.

An diesem Falle ist besonders deutlich ersichtlich, wie trotz scheinbarer starker Gegenleistung des Körpers gegen die Röntgenwirkung das Karzinom die Oberhand gewinnt. Der Ausgleich der Lymphopenie führt zur Produktion der grossen Formen, der Ausgleich der Leukopenie zur Einschwemmung zahlreicher Myelozyten und Myeloblasten; die Erytrozytenzahl sinkt zunehmend, der Hämoglobingehalt vermindert sich zuletzt schnell und damit tritt Anisozytose und Poikilozytose ein.

Der Fall XIV möge erläutern, wie nach Aussetzen des Röntgeneinflusses eine Besserung des Blutbildes eintritt, wenn gleichzeitig der klinische Befund günstig ist.

Datum	Hb.	F.-I.	Erythro-zyten	Leukozyt.	Neutroph.	Uebergsf.	Eosinoph.	Lymphoz. kl. + gr.	Bemerkungen
27. III.	86	—	3 990 000	6 970	64	13	2	19 + 2	
31. III.	75	—	3 610 000	12 500	71	13	5	8 + 3	
6. IV.	78	—	3 640 000	4 320	68	17	2	10 + 3	
11. IV.	82	—	3 730 000	7 500	75	11	4	8 + 2	
11. V.	65	—	3 350 000	4 200	73	10	5	12	
12. VI.	68	—	3 550 000	10 740	68	13	4	12 + 3	
12. VII.	65	—	3 580 000	8 200	65	15	5	14 + 1	Kaum Anisozyt., mäss. Polychromasie.
3. IX.	60	—	3 490 000	9 020	68	18	3	10 + 1	

Am 12. VI. hat sich die Lymphozytenzahl bis auf einen normalen Wert gehoben, die Uebergangsformen sind gegen die Befunde nach der Röntgenbehandlung zurückgegangen, der Zustand der Patientin ist subjektiv sehr gut, objektiv wird Gewichtszunahme

festgestellt, der lokale Befund ist befriedigend. Aber drei Monate später ergibt die Blutuntersuchung, obwohl keine Röntgenbestrahlung stattfand, eine wesentliche Zunahme der Mononukleären, eine Abnahme der Lymphozyten, ein Sinken des Hämoglobingehaltes, und dieser Befund wird klinisch dadurch erklärt, dass die Patientin am 27. X. mit einer schweren Blutung infolge eines tiefgreifenden Rezidivs zur Wiederaufnahme kommt.

Die übrigen 7 Fälle dieser Gruppe bieten nichts besonders Bemerkenswertes. Einige Patientinnen fanden sich wegen der Schwere ihres Leidens nur unregelmässig zur Untersuchung ein.

Gruppe III. Fall XXXII.

Datum	Hb.	Erythrozyten	Leukozyt.	Neutroph.	Uebergsf.	Eosinoph.	Lymphoz. kl. + gr.	Bemerkungen
28. V.	62	4 500 000	12 300	65	10	2	21 + 2	
31. V.	65	3 760 000	9 020	79	11	1	9	
11. VI.	65	4 450 000	6 960	65	17	1	17	
19. VI.	60	4 160 000	8 120	66	14	3	12 + 5	
28. VI.	55	3 250 000	6 800	72	18	3	5 + 1	
8. VII.	50	3 950 000	4 280	71	15	4	10	
12. VII.	50	3 420 000	4 980	85	12	6	15 + 9	
5. XI.	74	5 200 000	8 680	65	8 + 9 Ue. M.	3	10 + 5	Keine Anisozytose.

Das Verhalten der Lymphozyten zeigt zweimal die typische Lymphopenie nach der Bestrahlung, die sich vollziehende Regeneration der Lymphozyten deutet an, dass trotz des mässigen Allgemeinbefindens (keine Gewichtszunahme, geringer Hämoglobingehalt) keine bedenkliche Schädigung der blutbildenden Organe besteht. Das gleiche beweist das Sinken der Zahl der Uebergangsformen. Am 5. XI. kommt die Patientin nach fast viermonatiger Unterbrechung zur Nachuntersuchung; das Allgemeinbefinden ist sehr gut, die Gewichtszunahme bedeutend, die Kranke völlig beschwerdefrei. Bei der lokalen Untersuchung wird aber eine karzinomverdächtige Stelle an der Zervix gefunden. Die mikroskopische Untersuchung ergibt Karzinomzellen, die aber geschädigt sind. Das gute Blutbild rechtfertigt den Schluss, dass es sich in diesem Falle um Reste des durch die bisherige Behandlung noch nicht völlig zerstörten, nicht aber um ein fortschreitendes Karzinom handelt; auch ist diese Wucherung nach einmaliger Bestrahlung verschwunden.

Im Falle XXVI:

Datum	Hb.	Erythrozyten	Leukozyt.	Neutroph.	Uebergsf.	Eosinoph.	Lymphoz. kl. + gr.	Bemerkungen
29. IV.	86	4 700 000	8320	70	14	4	12	
7. V.	80	4 500 000	4120	71	16	3	10	
11. V.	77	4 410 000	3960	68	18	2	12	
25. V.	72	4 310 000	4840	64	17	2	15 + 2	
4. VII.	58	4 150 000	7520	62	15	2	17 + 4	
14. VIII.	68	3 640 000	6100	70	7	2	20 + 1	Blutplättchen. Leichte Anisozytose.

war das Allgemeinbefinden — auch infolge einer Darmschädigung durch die Bestrahlung — während des Aufenthalts in der Klinik zeitweise so schlecht, dass die Möglichkeit einer Besserung angezweifelt werden musste. Aber nach Fortfall der Röntgenschädigung besserte sich das Blutbild, die Uebergangsformen nahmen ab, die Zahl der Lymphozyten wuchs, die allgemeine Leukopenie schwand bei gleichzeitiger Besserung des Hämoglobingehaltes. Dieser Status lässt hoffen, im Verein mit dem guten klinischen Entlassungsbefunde, dass die Patientin ihrer Heilung entgegengeht.

Im Gegensatz hierzu steht der Fall XXVII, vgl. oben S. 6, wo trotz guten Allgemeinbefindens, trotz deutlicher Ueberwindung des Röntgeneinflusses, das immer wieder neu wuchernde Karzinom, wie das letzte Blutbild zeigt, die Fähigkeit des Körpers zur Regeneration paralysiert. Immerhin ist der Fall nicht als aussichtslos anzusehen, da bei dem noch guten Allgemeinzustande der kräftigen Frau eine das Karzinom zerstörende Röntgenmenge keine unüberwindliche Schädigung der Blutzusammensetzung nach sich ziehen wird. Da am 4. XI. der klinische äussere Befund durchaus günstig war, gab erst die Veränderung des Blutbildes zur Probeexzision aus der Zervix Veranlassung; der durch die Blutuntersuchung hervorgerufenen Verdacht eines Rezidivs wurde mikroskopisch bestätigt. Es fand sich reichlich frisch wucherndes Karzinom, an dem keinerlei Schädigung festgestellt werden konnte.

Gruppe IV. Fall XL.

Datum	Hb.	Erythrozyten	Leukozyt.	Neutroph.	Uebergsf.	Eosinoph.	Lymphoz. kl. + gr.	Bemerkungen
1. VII.	82	4 480 000	14 500	72	3	0	21 + 3	Ra. + Rö.
5. VII.	80	4 720 000	12 320	69	14	7	7 + 3	

Datum	Hb.	Erythrozyten	Leukozyt.	Neutroph.	Uebergsf.	Eosinoph.	Lymphoz. kl. + gr.	Bemerkungen
8. VII.	75	4 860 000	7 840	71	12	6	8 + 3	
10. VII.	75	4 630 000	6 520	60	13	11	11 + 5	
16. VII.	70	4 380 000	7 680	65	7Ue.+7 M.	8	13	Ganz leichte Anisozytose.
20. VII.	70	4 520 000	5 880	61	16	10	13	22. VII. Ra. + Rö.
24. VII.	68	4 480 000	5 000	64	15	8	13	31. VII. Ra. + Rö.
7. VIII.	68	3 890 000	5 200	61	8Ue.+6 M.	15	7 + 3	
4. XI.	72	4 080 000	6 720	63	8Ue.+8 M.	6	10 + 5	

Auch hier lässt sich beobachten, dass die jedesmaligen Schädigungen des Blutbildes, die die Bestrahlung hervorruft, sich in der Pause bessern, die Leukozytenwerte sind nie unter die Norm gesunken, auch die Lymphopenie hat nie eine bedenkliche Höhe erreicht. Auffällig ist bei dieser Patientin eine starke Eosinophilie, die sich bei gleichzeitiger Lymphopenie am deutlichsten ausprägt.

Fall XXXIX:

Datum	Hb.	Erythrozyten	Leukozyt.	Neutroph.	Uebergsf.	Eosinoph.	Lymphoz. kl. + gr.	Bemerkungen
28. VI.	78	4 170 000	4 780	76	3	5	12 + 4	30. VI. 1 Stunde Rö.
1. VII.	84	4 980 000	12 660	78	12	3	6 + 1	} Fieber 39,6.
2. VII.	85	4 720 000	15 020	75	12	5	6 + 2	
4. VII.	85	4 870 000	13 780	67	14	8	10 + 1	
6. VII.	85	4 690 000	12 020	72	12	6	7 + 3	
9. VII.	80	4 590 000	9 820	67	15	5	7 + 6	
13. VII.	80	4 640 000	7 000	69	15	7	7 + 1	Mikrosk. Ca.
22. VII.	80	4 600 000	6 920	77	10	7	5 + 1	27. VII. $1^1/_2$ Stunde Rö.
29. VII.	84	4 810 000	10 240	78	6	12	2 + 2	Fieber.
30. VII.	84	4 730 000	8 520	70	8	10	3 + 2	
7. VIII.	76	4 580 000	11 560	61	15	5	14 + 6	
9. VIII.	75	4 810 000	9 500	60	18	5	16 + 1	
14. VIII.	78	4 790 000	6 480	69	18	2	10 + 1	
21. VIII.	77	4 680 000	7 420	62	24	4	8 + 2	28. VIII. 4 × Rö. an 4 Tagen. 2. IX. guter Befund.
8. XI.	75	4 720 000	7 300	69	6Ue.+8 M.	9	3 + 5	

Diese Patientin ist ausschliesslich mit Röntgenstrahlen behandelt. Auch bei ihr ist die hohe Zahl der Eosinophilen auffallend.

Fall VIII.

Datum	Hb.	Erythrozyten	Leukozyt.	Neutroph.	Uebergsf.	Eosinoph.	Lymphoz. kl. + gr.	Bemerkungen
22. III.	88 (?)	4 260 000	5840	62	13	5	20	Ra. + Rö.
23. III.	84	4 070 000	6060	69	17	4	7 + 3	
3. IV.	73	3 750 000	7240	72	8Ue.+6 M	3	8 + 3	Ra. + Rö.
6. IV.	78	4 300 000	7340	82	7Ue.+2 M.	1	8	
16. IV.	72	3 830 000	5780	72	13	4	8 + 3	Ra. + Rö.
18. IV.	75	4 470 000	5180	75	13	3	5 + 4	
27. IV.	80	3 750 000	5160	74	12	5	7 + 4	13. V. sehr gut. Bef.
31. V.	85	4 950 000	7100	72	9Ue.+4 M.	4	8 + 3	
28. VI.	78	4 730 000	5860	68	16	4	10 + 2	Rö. am 13. VII.
17. VII.	75	4 320 000	5220	67	15	4	10 + 4	27. IX. Nekrose im Rektum. 4. XI. diese kaum gebess., mikrosk. u. klinisch kein Ca.
6. XI.	75	4 430 000	4320	54	8Ue.+9 M.	6	13 +10	

Auch diese Uebersicht zeigt den klinisch guten Befund stets im Einklang mit dem jeweiligen Blutbilde. Die auftretenden Schädigungen erklären sich aus dem Einfluss der Röntgen- und Radiumbehandlung.

Fall XV.

Datum	Hb.	Erythrozyten	Leukozyt.	Neutroph.	Uebergsf.	Eosinoph.	Lymphoz. kl. + gr.	Bemerkungen
27. III.	70	5 030 000	9260	54	9+3	3	27+4	Rö. + Ra.
31. III.	85 (?)	4 900 000	6080	68	10 (?)	12 (?)	10	
9. IV.	84	4 520 000	4700	73	8+4	5	6+4	8. IV. Rö. + Ra.
13. IV.	84	5 000 000	6420	72	14	4	10	
22. IV.	80	4 100 000	5300	70	12	4	14	24. IV. Rö. + Ra.
26. IV.	78	4 480 000	4580	69	15	6	10	
22. V.	72	3 120 000	4480	63	10	8	19	} Guter Befund.
19. VI.	70	5 450 000	4280	65	20	3	8+4	
6. VIII.	73	4 560 000	4280	53	24	8	12+3	22. VIII. leichte Nekrose.
5. IX.	73	4 730 000	4920	71	15	0	13+1	11. IX. heilt. 7. X. guter Befund.
4. XI.	75	4 270 000	5520	51	18+10	4	8+9	

Auch dieser Fall zeigt bis zur letzten Untersuchung klinischen Befund und Blutbild in voller Uebereinstimmung. Das letzte nach zweimonatiger Pause gewonnene Blutbild weist indes einen so wesentlich ungünstigeren Stand auf, dass auf Grund der im Vor-

stehenden nachgewiesenen Wechselbeziehung zwischen Blutbild und klinischem Befund das gute Ergebnis der äusseren Untersuchung angezweifelt werden musste. Die daraufhin vorgenommene mikroskopische Untersuchung ergab zwar kein örtliches Rezidiv, doch muss bei dem Zustand der Patientin, zumal sie über Schmerzen im Abdomen klagt, an eine Metastasierung gedacht werden.

In den bisher besprochenen Fällen zeigt sich:

1. dass der schädigende Einfluss der Strahlenbehandlung ausgeglichen wird, wenn die Strahlenmenge ausreichend war, um das Karzinom zu zerstören;
2. dass dieser Ausgleich sich dauernd erhält, wenn neue Schädigungen ausbleiben;
3. dass aber ein fortschreitendes Karzinom das Blutbild in zunehmendem Masse trübt.

Hieraus ergibt sich die Vermutung, dass bei Frauen, die nach Behandlung eines Karzinoms mit Röntgenstrahlen seit Jahren klinisch als geheilt anzusehen sind, auch ein normales Blutbild zu erwarten ist. Um diese Vermutung auf ihre Richtigkeit hin zu prüfen, sind nach Abschluss der eigentlichen Untersuchung noch Fälle geprüft worden, bei denen sich folgende Ergebnisse herausstellten:

Fall XLIII. Frau A. P., 50 Jahre, Ca. port. op.

Datum	Hb.	Erythrozyten	Leukozyt.	Neutroph.	Uebergsf.	Eosinoph.	Lymphoz.	Bemerkungen
9. XI.	80	5 090 000	6500	72	4+3	3	16+2	Guter Befund, seit fünf Jahren rezidivfrei.

Fall XLIV. Frau A. E., 64 Jahre.

15. XI.	82	5 140 000	7400	73	4+2	3	15+3	Guter Befund, seit ca. 5 Jahren rezidivfrei.

Fall XLV. Frau E. O., 64 Jahre.

16. XI.	83	5 230 000	6240	61	8	3	24+4	Guter Befund, seit fünf Jahren rezidivfrei.

Fall XLVI. Frau B. A., 57 Jahre.

16. XI.	78	4 890 000	5980	59	2+4	11	16+8	Guter Befund, seit fünf Jahren rezidivfrei.

Leichte Anisozytose.

Obwohl leider die aus den vorliegenden Untersuchungen abgeleiteten Ergebnisse noch Lücken aufweisen, die sich aus der kurzen Dauer der Beobachtung und aus der geringen Zahl der untersuchten, zum Teil nicht regelmässig erscheinenden Patientinnen erklären, so ist doch ersichtlich geworden, dass die Beachtung des Blutbildes auch für die gynäkologische Diagnostik von unbestreitbarer Wichtigkeit ist. Sie liefert einen Anhalt für die Beurteilung des Verlaufs der Erkrankung, dessen genaue Beachtung einen Fortschritt in der Karzinombehandlung verspricht, da sie mit Sicherheit ein drohendes Rezidiv erkennen lässt und somit die Möglichkeit frühzeitiger therapeutischer Vorbeugung schafft. Allerdings erfordert die Bestätigung eines so schwerwiegenden, die zurzeit noch ungünstige Prognose der Karzinome so stark beeinflussenden Schlusses ohne Zweifel sehr viel zahlreichere und über einen längeren Zeitraum ausgedehnte systematische Beobachtungen des Blutbildes, unter steter Vergleichung der klinischen Feststellungen.

Zum Schluss möchte ich meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Geheimen Medizinalrat Professor Dr. Bumm, für die Stellung der Aufgabe und die Uebernahme des Referats und Herrn Privatdozent Dr. Schäfer für die liebenswürdige Anleitung und Förderung meiner Arbeit meinen ergebensten Dank aussprechen.

Literatur.

1. Albers-Schönberg, Münch. med. Wochenschr. 1903. S. 2295.
2. Aubertin und Beaujard, Ref. von Heinecke, Deutsche Zeitschr. f. Chir. Bd. 78. S. 224.
3. Buschke, Internat. Dermatol. Kongr. 1904.
4. Faber, Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen. Bd. XVI. S. 365 u. 435.
5. Falta, Strahlentherapie. 1913. Bd. II.
6. Fellner und Neumann, Zentralbl. f. Gyn. 1906. Nr. 22. — Wiener klin. Wochenschr. 1906. Nr. 18. — Zeitschr. f. Heilkunde, Wien 1907. Nr. 7. — Münch. med. Wochenschr. 1907. Nr. 23.
7. Gazis, Therapie der Gegenwart. 1907. Nr. 10.
8. Grawitz und von Noorden, Med. Klinik. 1905. Nr. 7.
9. Halberstädter, Berl. klin. Wochenschr. 1905. Nr. 3.
10. Heinecke, Münch. med. Wochenschr. 1903. Nr. 48 u. 51. — Grenzgeb. der Med. u. Chir. 1904. — Deutsche Zeitschr. f. Chir. 1905. Bd. 78. — Münch. med. Wochenschr. 1909. Nr. 18.
11. Helber und Linser, Münch. med. Wochenschr. 1905. Nr. 15. — Arch. f. klin. Med. Bd. 83. S. 479.

12. Kienböck, Radiotherapie. Stuttgart 1907.
13. Köhler, Deutsche med. Wochenschr. 1912. S. 2036.
14. Krause und Ziegler, Münch. med. Wochenschr. 1906. S. 1745. — Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen. Bd. X. S. 126.
15. Krone, Münch. med. Wochenschr. 1904. Nr. 2.
16. Meyer, Strahlentherapie. Bd. I. S. 381.
17. Milchner und Mosse, Berl. klin. Wochenschr. 1904. Nr. 49.
18. Osgood und Tilden Brown, Americ. Journ. of Surg. Bd. 18. S. 9.
19. Philipp, Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen. Bd. VIII. S. 114.
20. Reifferscheidt, Jahrb. f. Gyn. 1910. S. 593. — Verhandl. d. 14. Gynäkologen-Kongr. 1911.
21. Scholtz, Deutsche med. Wochenschr. 1904. Nr. 25.
22. Seldin, Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen. 1904. Bd. VII.
23. Senn, New York med. Record 22. VIII. 1903. Ref. Zentralbl. f. Chir. 1904. Nr. 15.
24. Da Silva Mello, Strahlentherapie. Bd. III. S. 387.
25. Treber, Strahlentherapie. 1915. Bd. III. H. 14.

Lebenslauf.

Ich, Frau Hildegart Bormann, geborene Hartmann, wurde am 11. Januar 1886 zu Berlin-Lichterfelde geboren als Tochter des Professors am Kadettenkorps Dr. phil. Felix Hartmann. Nachdem ich die Töchterschule besucht und 1905 das Lehrerinnenexamen für höhere Schulen auf dem Königlichen Seminar zu Berlin gemacht hatte, bestand ich Ostern 1910 das Abiturientenexamen an dem Mädchenrealgymnasium zu Hannover. Ich habe dann 4 Semester in Heidelberg, 3 Semester in München und 5 Semester in Berlin Medizin studiert. Während der klinischen Studienzeit habe ich in München bei Herrn Geheimrat v. Müller am Krankenhause l. d. Isar, bei Herrn Professor Dr. Bendix an der Säuglingsklinik mehrere Monate, bei Herrn Geheimrat Lesser an der Hautklinik und im Lichtinstitut 4 Semester lang praktisch gearbeitet. 1917 im Mai habe ich in Berlin das Staatsexamen bestanden. Meine Medizinalpraktikantenzeit habe ich am Stadtkrankenhause in Zittau verbracht. Am 4. Juni 1918 erhielt ich die Approbation als Arzt. Seit Anfang Mai bin ich an der Universitäts-Frauenklinik zu Berlin tätig.